

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
29. August 2002 (29.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/066429 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 211/22**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH02/00027
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
17. Januar 2002 (17.01.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
329/01 23. Februar 2001 (23.02.2001) CH
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): CILAG AG [CH/CH]; Hochstrasse 201, CH-8205 Schaffhausen (CH).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): KIRSCH, Volker [DE/CH]; Geisshaldenweg 12, CH-8200 Schaffhausen (CH).
- (74) Anwalt: BRAUN, André; Braun & Partner, Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (Gebrauchsmuster), DE (Gebrauchsmuster), DK (Gebrauchsmuster), DM, DZ, EC, EE (Gebrauchsmuster), ES, FI (Gebrauchsmuster), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (Gebrauchsmuster), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**WO 02/066429 A1**  
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING NON-HYDRATED FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE AND A NOVEL CRYSTALLINE FORM OBTAINED THEREBY

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NICHT HYDRATISIERTEM FEXOFENADIN-HYDROCHLORID UND EINE SO ERHAETLICHE NEUE KRISTALLINE FORM

(57) Abstract: The invention relates to non-hydrated fexofenadine hydrochloride which can be obtained from a fexofenadine base and hydrogen chloride, according to the reaction conditions, either in the form of a novel polymorph ("form A"), in an amorphous form, or in the form of a mixture of different polymorphs. Said novel polymorph ("form A") can be used as a therapeutic active ingredient and can be processed to form a pharmaceutical containing the same and a pharmaceutically acceptable carrier. Said pharmaceutical is suitable for use as an antihistaminic agent, an antiallergic agent and/or a bronchodilating agent.

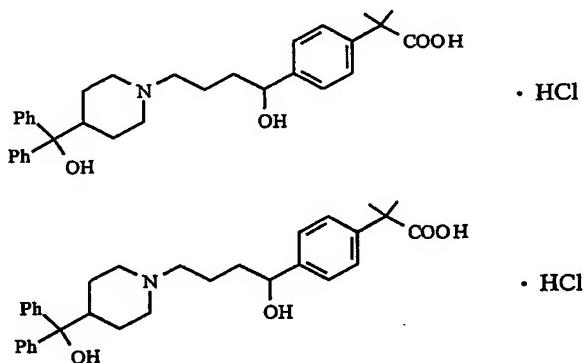
(57) Zusammenfassung: Nicht hydratisiertes Fexifenadin-Hydrochlorid kann aus Fexifenadin-Base und Chlorwasserstoff, je nach den Reaktionsbedingungen, in Form eines neuen Polymorphs ("Form A") bzw. in amorpher Form bzw. in Form eines Gemisches verschiedener Polymorphe erhalten werden. Das neue Polymorph ("Form A") kann als therapeutischer Wirkstoff verwendet werden. Es kann zu einem Arzneimittel verarbeitet werden, welches den Wirkstoff und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält. Dieses Arzneimittel eignet sich als Antihistaminikum, Antiallergikum und/oder Bronchodilatator.

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NICHT HYDRATISIERTEM FEXOFENADIN-HYDROCHLORID  
UND EINE SO ERHAETLICHE NEUE KRISTALLINE FORM

5 Die vorliegende Erfindung betrifft nicht hydratisiertes Fexofenadin-Hydrochlorid.

Fexofenadin-Hydrochlorid (4-[1-Hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl]-butyl]- $\alpha,\alpha$ -

10 dimethyl-phenylessigsäure-Hydrochlorid) weist die folgende Formel (I)



15

I

auf und ist unter dem Handelsnamen Allegra® bei der U.S. Food and Drug Administration (FDA) als Antihistaminikum, Antiallergikum und Bronchialdilatator zugelassen.

20 WO-A-95/31437 beschreibt die Herstellung von hydratisierten Polymorphen, sogenannten Pseudomorphen, des Fexofenadin-Hydrochlorids (Form II und Form IV) und deren Umwandlung in nicht hydratisierte polymorphe Formen (Form I und Form III) durch azeotrope Destillation oder wasserentziehendes  
25 Umkristallisieren ("water-minimizing recrystallization").

WO-A-00/71124 beschreibt amorphes, vermutlich nicht hydratisiertes Fexofenadin-Hydrochlorid und dessen

- 2 -

Herstellung, wobei als Schlussstufe eine Sprüh- oder Gefriertrocknung vorgenommen wird.

- Es wurde nun gefunden, dass man nicht hydratisiertes Fexofenadin-Hydrochlorid in einfacher, direkter Weise, ohne dass Operationen, wie azeotrope Destillation, wasserentziehendes Umkristallisieren, Sprühtrocknung oder Gefriertrocknung notwendig sind, aus Fexofenadin-Base und Chlorwasserstoff herstellen kann, wobei man, je nach den Reaktionsbedingungen, das nicht hydratisierte Fexofenadin-Hydrochlorid in Form eines neuen Polymorphs ("Form A") bzw. in amorpher Form bzw. in Form eines Gemisches verschiedener Polymorphe erhält, indem man
- (a) die Fexofenadin-Base in einem niederen Alkylnitril suspendiert, eine Lösung von Chlorwasserstoff in einem niederen Alkanol, in einem Di-nieder-alkylether oder in einem niederen Alkylester einer niederen Alkancarbonsäure zugibt, das Gemisch erhitzt und dann abkühlt, worauf man das nicht hydratisierte Fexofenadin-Hydrochlorid in Form des neuen Polymorphs ("Form A") isoliert bzw.
- (b) die Fexofenadin-Base in einem niederen Alkan, in einem Di-nieder-alkylether oder in einem niederen Alkylester einer niederen Alkancarbonsäure suspendiert, eine Lösung von Chlorwasserstoff in einem niederen Alkanol, in einem Di-nieder-alkylether oder in einem niederen Alkylester einer niederen Alkancarbonsäure zugibt, das Gemisch erhitzt und dann abkühlt, worauf man das nicht hydratisierte Fexofenadin-Hydrochlorid in amorpher Form isoliert bzw.
- (c) die Fexofenadin-Base in einem niederen Alkylnitril suspendiert, Chlorwasserstoff-Gas in die Suspension einleitet, das Gemisch erhitzt und dann abkühlt, worauf man das nicht hydratisierte Fexofenadin-Hydrochlorid in Form eines Gemisches verschiedener Polymorphe isoliert.
- Die vorstehend als "nieder" bezeichneten Verbindungen und Reste enthalten zweckmässigerweise bis zu acht Kohlenstoffatome. Vorzugsweise verwendet man als niederes

- 3 -

Alkylnitril Acetonitril, als niederes Alkanol Methanol, als Di-nieder-Alkylether Diethylether oder Diisopropylether, als niederen Alkylester einer niederen Alkancarbonsäure Ethylacetat und als niederes Alkan n-Hexan oder n-Heptan.

5

Die Fexofenadin- Base (II) ist in bekannter Weise aus dem Hydrochlorid des entsprechenden Ketoesters, 4-[1-Oxo-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl]-butyl]- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-phenylessigsäure-ethylester, (III) zugänglich.

10

Das nach Variante (a) des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältliche Polymorph ("Form A") des Fexofenadin-Hydrochlorids hat einen Schmelzbereich von 153 bis 156 °C (DSC) und wird durch die folgenden XRD-Daten 15 charakterisiert (Tab. 1).

<i>d</i> / Å	rel. Intensitäten (I/I <sub>max</sub> ) / %
11.8	55
11.2	30
7.5	50
6.6	30
5.9	20
5.6	70
5.4	20
4.9	65
4.7	100
4.6	35
4.4	40
4.3	100
4.1	40
4.0	30
3.4	40

- 4 -

**Tab. 1. XRD-Daten des Fexofenadin Hydrochlorids Form A**

( $d$  = Netzebenenabstand, die relativen Intensitäten wurden aus dem Pulverdiagramm entnommen, das durch CuK -Strahlung erhalten wurde).

5

Dieses Polymorph ist neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Es kann als therapeutischer Wirkstoff verwendet und zu einem Arzneimittel verarbeitet werden, welches den Wirkstoff und einen pharmazeutisch 10 annehmbaren Träger enthält. Dieses Arzneimittel eignet sich als Antihistaminikum, Antiallergikum und/oder Bronchodilatator.

15 Pharmazeutisch annehmbare Träger, welche bei der Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können sind allgemein bekannt und jedem Fachmann geläufig.

20 Durch unterschiedliche Bioverfügbarkeiten, Freisetzungsraten und Löslichkeiten können verschiedene Formen, wie insbesondere neue Polymorphe, eines pharmazeutischen Wirkstoffes von grossem Nutzen für die entsprechenden Patienten sein, da sie eine Verringerung der Dosierung und/oder eine Vergrösserung der Einnahmeintervalle ermöglichen können, wodurch die Kosten 25 der Medikation reduziert werden können.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung illustrieren, ihren Umfang jedoch in keiner Weise einschränken.

30

**Beispiele**

Die XRD-Spektren wurden mit einem computergesteuerten Pulverdiffraktometer-System ADP1700 von Philips mit automatischen Divergenzschlitz und Sekundär-Monochromator 35 (Graphit) aufgenommen. Es wurde die CuK $\alpha$ -Strahlung ( $\lambda(\text{CuK}\alpha_1) = 0.15406 \text{ nm}$  und  $\lambda(\text{CuK}\alpha_2) = 0.15444 \text{ nm}$ ) einer Kupferröhre

- 5 -

(40 kV, 30 mA) verwendet und mit  $\Delta(2\Theta) = 0.02$  bei einer Zählzeit von 3 s im Bereich  $1.5^\circ \leq 2\Theta \leq 40^\circ$  aufgenommen.

Die DSC-Messungen (Differential Scanning Calorimetry) wurden mit einem Gerät METTLER DSC 821<sup>e</sup> mit einer Starttemperatur von 25 °C, einer Endtemperatur von 250 °C und einer Heizrate von 10 K min<sup>-1</sup> aufgenommen. Als Probegefässe dienten Aluminium-Standard-Tiegel mit durchbohrten Deckeln. Die jeweilige Probemenge betrug etwa 5 mg Substanz.

#### Beispiel 1

##### Synthese der Fexofenadin-Base

30 g Piperidin-Derivat III, 1.7 g Natriumborhydrid und 7.4 g Natriumhydroxid wurden in 200 g Ethanol und 44 g Wasser suspendiert und 3-5 h zum Rückfluss erhitzt und danach mit 10 g Aceton gequensch. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in 200 g Wasser/Aceton (2:1) aufgenommen. Durch Zugabe von Essigsäure wurde ein pH-Wert von 5.8 bis 6.0 eingestellt, wobei die Fexofenadin Base auskristallisierte. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 60 °C getrocknet, und man erhielt 22 g (83%) des Produktes.

#### Beispiel 2

##### Synthese des Fexofenadin-Hydrochlorids Form A

86 g Fexofenadin Base wurden in Acetonitril (700 g) suspendiert und bei -10 bis -12 °C mit 30 g einer 20.6 proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Diisopropylether versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und danach abgekühlt. Das Hydrochlorid wurde durch Filtrieren isoliert, mit Acetonitril gewaschen und bei 100 °C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 83 g (90%) des Fexofenadin-Hydrochlorids Form A.

- 6 -

Beispiel 3

Synthese des Fexofenadin-Hydrochlorids Form A

10.0 g Fexofenadin-Base wurden in Acetonitril (76 g) suspendiert und bei -10 bis -12 °C mit 1.9 g einer 38.6 proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und danach abgekühlt. Das Hydrochlorid wurde durch Filtrieren isoliert, mit Acetonitril gewaschen und bei 100 °C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 10.1 g (94%) des Fexofenadin-Hydrochlorids Form A.

Beispiel 4

Synthese des Fexofenadin-Hydrochlorids Form A

10.0 g Fexofenadin-Base wurden in Acetonitril (76 g) suspendiert und bei -10 bis -12 °C mit 3.7 g einer 19.5 proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Ethylacetat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und danach abgekühlt. Das Hydrochlorid wurde durch Filtrieren isoliert, mit Acetonitril gewaschen und bei 100 °C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 9.8 g (91%) des Fexofenadin-Hydrochlorids Form A.

Beispiel 5

Synthese des amorphen Fexofenadin-Hydrochlorids

25            10.0 g Fexofenadin-Base wurden in n-Heptan (90 g) suspendiert und bei -10 bis -12 °C mit 4.02 g einer 17.9 proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Diisopropylether versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und danach abgekühlt. Das Hydrochlorid wurde durch Filtrieren isoliert, mit n-Heptan gewaschen und bei 100 °C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 9.7 g (90%) des amorphen Fexofenadin-Hydrochlorids.

- 7 -

Beispiel 6

Synthese des amorphen Fexofenadin-Hydrochlorids

10.0 g Fexofenadin-Base wurden in tert.-Butylmethylether  
5 (90 g) suspendiert und bei -10 bis -12 °C mit 4.0 g einer  
17.9 proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Diisopropylether  
versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h auf  
Rückflusstemperatur erhitzt und danach abgekühlt. Das  
Hydrochlorid wurde durch Filtrieren isoliert, mit tert.-  
10 Butylmethylether gewaschen und bei 100 °C im Vakuum  
getrocknet. Man erhielt 10.5 g (98%) des amorphen  
Fexofenadin-Hydrochlorids.

Beispiel 7

15 Synthese des Fexofenadin-Hydrochlorids in Form eines  
Gemisches aus verschiedenen Polymorphen

5.1 g Fexofenadin-Base wurden in Acetonitril (39 g)  
suspendiert. Bei -10 bis -12 °C wurden 0.4 g  
20 Chlorwasserstoff in die Suspension eingeleitet und danach  
1.5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und danach abgekühlt.  
Das Hydrochlorid wurde durch Filtrieren isoliert, mit  
Acetonitril gewaschen und bei 100 °C im Vakuum getrocknet.  
Man erhielt 5.1 g (92%) des Fexofenadin-Hydrochlorids in  
25 Form eines Gemisches aus verschiedenen Polymorphen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von nicht hydratisiertem Fexofenadin-Hydrochlorid in Form eines neuen Polymorphs ("Form A") bzw. in amorpher Form bzw. in Form eines Gemisches verschiedener Polymorphe aus Fexofenadin-Base und Chlorwasserstoff, dadurch gekennzeichnet, dass man
  - (a) die Fexofenadin-Base in einem niederen Alkylnitril suspendiert, eine Lösung von Chlorwasserstoff in einem niederen Alkanol, in einem Di-nieder-alkylether oder in einem niederen Alkylester einer niederen Alkancarbonsäure zugibt, das Gemisch erhitzt und dann abkühlt, worauf man das nicht hydratisierte Fexofenadin-Hydrochlorid in Form des neuen Polymorphs ("Form A") isoliert bzw.
  - (b) die Fexofenadin-Base in einem niederen Alkan, in einem Di-nieder-alkylether oder in einem niederen Alkylester einer niederen Alkancarbonsäure suspendiert, eine Lösung von Chlorwasserstoff in einem niederen Alkanol, in einem Di-nieder-alkylether oder in einem niederen Alkylester einer niederen Alkancarbonsäure zugibt, das Gemisch erhitzt und dann abkühlt, worauf man das nicht hydratisierte Fexofenadin-Hydrochlorid in amorpher Form isoliert bzw.
  - (c) die Fexofenadin-Base in einem niederen Alkylnitril suspendiert, Chlorwasserstoff-Gas in die Suspension einleitet, das Gemisch erhitzt und dann abkühlt, worauf man das nicht hydratisierte Fexofenadin-Hydrochlorid in Form eines Gemisches verschiedener Polymorphe isoliert.
2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als niederes Alkylnitril Acetonitril verwendet und/oder als niederes Alkanol Methanol verwendet und/oder als Di-nieder-Alkylether Diethylether oder Diisopropylether verwendet und/oder als niederen Alkylester einer niederen Alkancarbonsäure Ethylacetat verwendet und/oder als niederes Alkan n-Hexan oder n-Heptan verwendet.

- 9 -

3. Nicht hydratisiertes Fexofenadin-Hydrochlorid in Form des neuen Polymorphs ("Form A"), erhältlich nach Variante (a) des Verfahrens gemäss Anspruch 1 und gekennzeichnet durch die folgenden XRD-Daten:

$d / \text{\AA}$	rel. Intensitäten ( $I/I_{\max}$ ) / %
11.8	55
11.2	30
7.5	50
6.6	30
5.9	20
5.6	70
5.4	20
4.9	65
4.7	100
4.6	35
4.4	40
4.3	100
4.1	40
4.0	30
3.4	40

5

4. Nicht hydratisiertes Fexofenadin-Hydrochlorid in Form des neuen Polymorphs ("Form A") gemäss Anspruch 3 zur Anwendung als therapeutischer Wirkstoff.

10 5. Arzneimittel, enthaltend nicht hydratisiertes Fexofenadin-Hydrochlorid in Form des neuen Polymorphs ("Form A") gemäss Anspruch 3 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

15 6. Verwendung des nicht hydratisierten Fexofenadin-Hydrochlorids in Form des neuen Polymorphs ("Form A") gemäss Anspruch 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als Antihistaminikum, Antiallergikum und/oder Bronchodilatator.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	I Application No
PCT/CH 02/00027	

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 71124 A (KHANDURI CHANDRAS HAS ;SHARMA MUKESH (IN); KUMAR NARESH (IN); RANB) 30 November 2000 (2000-11-30) cited in the application the whole document page 3, line 9 -page 3, line 15; examples 4,5	1-6
Y	J. GOERDELER: "Ammoniumverbindungen", Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., Band E16A (Teil2), Seite 1031 (1990), Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York XP002193831 b) nichtquartäre Ammoniumsalze (Zeilen 7-9)	1,2
	---	1,2
	-/-	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*g\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  22 March 2002	Date of mailing of the international search report  10/04/2002
Name and mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Von Daacke, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	al Application No
PCT/CH 02/00027	

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 94313 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); DAVIES JULIAN ANTH) 13 December 2001 (2001-12-13) the whole document ----	1-6
A	WO 95 31437 A (MARION MERRELL DOW INC) 23 November 1995 (1995-11-23) cited in the application the whole document ----	1-6
A	US 4 254 129 A (CARR ALBERT A ET AL) 3 March 1981 (1981-03-03) example 5B -----	1,2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte: Application No

PCT/CH 02/00027

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0071124	A 30-11-2000	AU EP WO	4604000 A 1185266 A1 0071124 A1	12-12-2000 13-03-2002 30-11-2000
WO 0194313	A 13-12-2001	WO	0194313 A2	13-12-2001
WO 9531437	A 23-11-1995	AU AU CA CN EP EP FI HU JP NO NZ WO US US US ZA	693892 B2 2426595 A 2189007 A1 1148849 A 1178041 A1 0766668 A1 964565 A 76134 A2 10500134 T 964859 A 285229 A 9531437 A1 2001012896 A1 2001014741 A1 2001025106 A1 9503930 A	09-07-1998 05-12-1995 23-11-1995 30-04-1997 06-02-2002 09-04-1997 14-11-1996 30-06-1997 06-01-1998 15-11-1996 26-08-1998 23-11-1995 09-08-2001 16-08-2001 27-09-2001 17-01-1996
US 4254129	A 03-03-1981	AT AT AU AU BE CA CH DE DK ES ES FR GB IE IL IT JP JP JP NL NO NZ PH SE SE US ZA	376208 B 144880 A 531146 B2 5501680 A 882703 A1 1123438 A1 643245 A5 3007498 A1 132980 A ,B, 489934 D0 8103735 A1 2453854 A1 2048258 A ,B 49672 B1 59158 A 1143960 B 1032823 B 1555761 C 55141469 A 8000754 A ,B, 801014 A ,B, 192653 A 17023 A 448726 B 8002634 A 4285957 A 8000332 A	25-10-1984 15-03-1984 11-08-1983 16-10-1980 31-07-1980 11-05-1982 30-05-1984 23-10-1980 11-10-1980 16-03-1981 16-06-1981 07-11-1980 10-12-1980 27-11-1985 30-04-1984 29-10-1986 10-07-1989 23-04-1990 05-11-1980 14-10-1980 13-10-1980 16-03-1982 11-05-1984 16-03-1987 11-10-1980 25-08-1981 28-01-1981

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Aktenzeichen

PCT/CH 02/00027

A. KLASSEFIZIERTUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D211/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 71124 A (KHANDURI CHANDRAS HAS ;SHARMA MUKESH (IN); KUMAR NARESH (IN); RANB) 30. November 2000 (2000-11-30) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument Seite 3, Zeile 9 -Seite 3, Zeile 15; Beispiele 4,5 ----	1-6
Y	Seite 3, Zeile 9 -Seite 3, Zeile 15; Beispiele 4,5 ----	1,2
Y	J.GERDELER: "Ammoniumverbindungen", Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4.Aufl., Band E16A (Teil2), Seite 1031 (1990), Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York XP002193831 b) nichtquartäre Ammoniumsalze (Zeilen 7-9) ----	1,2

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

22. März 2002

10/04/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Von Daacke, A

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern	es Aktenzeichen
PCT/CH 02/00027	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 94313 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); DAVIES JULIAN ANTH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) das ganze Dokument ---	1-6
A	WO 95 31437 A (MARION MERRELL DOW INC) 23. November 1995 (1995-11-23) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-6
A	US 4 254 129 A (CARR ALBERT A ET AL) 3. März 1981 (1981-03-03) Beispiel 5B -----	1,2

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 02/00027

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0071124	A	30-11-2000	AU	4604000 A	12-12-2000
			EP	1185266 A1	13-03-2002
			WO	0071124 A1	30-11-2000
WO 0194313	A	13-12-2001	WO	0194313 A2	13-12-2001
WO 9531437	A	23-11-1995	AU	693892 B2	09-07-1998
			AU	2426595 A	05-12-1995
			CA	2189007 A1	23-11-1995
			CN	1148849 A	30-04-1997
			EP	1178041 A1	06-02-2002
			EP	0766668 A1	09-04-1997
			FI	964565 A	14-11-1996
			HU	76134 A2	30-06-1997
			JP	10500134 T	06-01-1998
			NO	964859 A	15-11-1996
			NZ	285229 A	26-08-1998
			WO	9531437 A1	23-11-1995
			US	2001012896 A1	09-08-2001
			US	2001014741 A1	16-08-2001
			US	2001025106 A1	27-09-2001
			ZA	9503930 A	17-01-1996
US 4254129	A	03-03-1981	AT	376208 B	25-10-1984
			AT	144880 A	15-03-1984
			AU	531146 B2	11-08-1983
			AU	5501680 A	16-10-1980
			BE	882703 A1	31-07-1980
			CA	1123438 A1	11-05-1982
			CH	643245 A5	30-05-1984
			DE	3007498 A1	23-10-1980
			DK	132980 A ,B,	11-10-1980
			ES	489934 D0	16-03-1981
			ES	8103735 A1	16-06-1981
			FR	2453854 A1	07-11-1980
			GB	2048258 A ,B	10-12-1980
			IE	49672 B1	27-11-1985
			IL	59158 A	30-04-1984
			IT	1143960 B	29-10-1986
			JP	1032823 B	10-07-1989
			JP	1555761 C	23-04-1990
			JP	55141469 A	05-11-1980
			NL	8000754 A ,B,	14-10-1980
			NO	801014 A ,B,	13-10-1980
			NZ	192653 A	16-03-1982
			PH	17023 A	11-05-1984
			SE	448726 B	16-03-1987
			SE	8002634 A	11-10-1980
			US	4285957 A	25-08-1981
			ZA	8000332 A	28-01-1981